

(19) 日本国特許庁 (J P)

(12) 特 許 公 報 (B 2)

(11) 特許番号

特許第3143749号

(P3143749)

(45) 発行日 平成13年3月7日(2001.3.7)

(24) 登録日 平成13年1月5日(2001.1.5)

(51) Int.Cl.⁷

識別記号

F 1

C 0 7 J 1/00

C 0 7 J 1/00

A 6 1 K 31/56

A 6 1 K 31/56

A 6 1 P 3/04

A 6 1 P 3/04

HP423F

請求項の数 6 (全 26 頁)

(21) 出願番号 特願平7-508253

(86) (22) 出願日 平成6年9月1日(1994.9.1)

(65) 公表番号 特表平8-503491

(43) 公表日 平成8年4月16日(1996.4.16)

(86) 国際出願番号 PCT/US94/09852

(87) 国際公開番号 WO95/06472

(87) 国際公開日 平成7年3月9日(1995.3.9)

審査請求日 平成8年10月16日(1996.10.16)

(31) 優先権主張番号 123, 151

(32) 優先日 平成5年9月2日(1993.9.2)

(33) 優先権主張国 米国 (US)

(73) 特許権者 999999999

ヒューマネティックス コーポレーション

アメリカ合衆国, ミネソタ州 55317,
チャンハッセン, レイク ドライブ イ
ースト 18894

(72) 発明者 ラーディ, ヘンリー エー.

アメリカ合衆国, ウィスコンシン州
53705 マディソン, ソーストランド
ロード 1829

(74) 代理人 999999999

弁理士 専 経夫 (外1名)

審査官 弘 實 謙二

最終頁に続く

(54) 【発明の名称】 体重維持または減量を促進するのに有益な $\Delta 5$ -アンドロステンおよび治療方法

(57) 【特許請求の範囲】

【請求項1】 $\Delta 5$ -アンドロステン- 3β -アセトキシ-7,16,17-トリオンからなる、食欲を抑圧することなくおよび性ホルモンの合成を促進することなく体重抑制を促進するのに有効な生物学的活性ステロイド。

【請求項2】 $\Delta 5$ -アンドロステン- 3β ,16 α -ジヒドロキシ-7,17-ジオンからなる、食欲を抑圧することなくおよび性ホルモンの合成を促進することなく体重抑制を促進するのに有効な生物学的活性ステロイド。

【請求項3】 $\Delta 5$ -アンドロステン- 3β -プロピオノキシ-16 β -アセトキシ-7,17-ジオンからなる、食欲を抑圧することなくおよび性ホルモンの合成を促進することなく体重抑制を促進するのに有効な生物学的活性ステロイド。

【請求項4】 $\Delta 5$ -アンドロステン- 3β ,17 α ,17 β -

トリオール-16-オンからなる、食欲を抑圧することなくおよび性ホルモンの合成を促進することなく体重抑制を促進するのに有効な生物学的活性ステロイド。

【請求項5】 $\Delta 5$ -アンドロステン- 3β ,17 β -ジオール-7,16-ジオンからなる、食欲を抑圧することなくおよび性ホルモンの合成を促進することなく体重抑制を促進するのに有効な生物学的活性ステロイド。

【請求項6】 $\Delta 5$ -アンドロステン- 3β ,16 α ,17 β -トリオール-7-オンからなる、食欲を抑圧することなくおよび性ホルモンの合成を促進することなく体重抑制を促進するのに有効な生物学的活性ステロイド。

【発明の詳細な説明】

発明の分野

本発明は所望の生物学的応答を行うためのステロイドの使用に関するものである。特に、本発明は、体重維持

3

および／または減量（後記本文中、集合的に「体重抑制（weight control）」と記載される）を促進するためにΔ5-アンドロステンを使用する治療プログラムに関する。

背景

ステロイドであるデヒドロエピアンドロステロン（DHEA）は、（i）代謝を調節するのに有効でありそのため熱量摂取に影響することなく体重抑制を促進する種々の熱発生酵素の合成を誘発すること、および（ii）性ホルモンであるアンドロゲンおよびエストロゲンの産生の増加を誘発することを含む、種々の生物学的応答を刺激すると信じられている。

体重抑制を促進するDHEAの能力は、増強された熱発生（食物の、化学エネルギー例えばATPおよび／またはトリアシルグリセリドよりもむしろ熱エネルギーへの変換）を通して媒介されると信じられている。DHEAによる熱発生効果は、ミトコンドリアのグリセロール3-ホスフェートデヒドロゲナーゼ（G3P-DH）及び細胞質ゾルのリンゴ酸酵素（ME）を含む熱発生酵素の合成を刺激するDHEAの能力の結果であると信じられている。

残念ながら、体重抑制を達成するのに必要な投与量が、性ホルモンの濃度の実質上の増加を含む著しく不利な副作用をししばしば引き起こすので、DHEAは一般に体重抑制の治療薬として有効ではないと考えられている。

従って、性ホルモンの合成を刺激する不利な副作用を持つことなくDHEAの体重抑制特性を有する治療薬は極めて有益であろう。さらに、薬剤が、DHEAに関連して増加した体重抑制活性を持つ場合、このような治療薬の効果は著しく増強されるであろう。

発明の要約

体重維持および／または減量（後記本文中、集合的に「体重抑制」と記載される）を促進するための方法は、所望でない性ホルモンの合成の生物学的応答を引き起こすことには実質的に有効ではないが、所望の体重抑制を促進する生物学的応答を刺激するのに有効である、Δ5-アンドロステンの有効に体重を抑制する量を用いて被検者を治療する手段を含む。

所望でない生物学的応答なしに、所望の有用な生物学的な応答を提供するΔ5-アンドロステンは下記のものを含む：

Δ5-アンドロステン-3β,17α-ジオール-17-オン (1)

Δ5-アンドロステン-3β-オール-7,17-ジオン (2)

Δ5-アンドロステン-3β,17α,17β-トリオール (3)

Δ5-アンドロステン-3β,17β-ジオール-7-オン (4)

Δ5-アンドロステン-3β-アセトキシ-7,16,17-トリオン (5)

4

Δ5-アンドロステン-3β,17α-ジヒドロキシ-7,17-ジオン (6)

Δ5-アンドロステン-3β-プロピオノキシ-16β-アセトキシ-7,17-ジオン (7)

Δ5-アンドロステン-3β,17α,17β-トリオール-16-オン (8)

Δ5-アンドロステン-3β,17β-ジオール-7,16-ジオン (9)

Δ5-アンドロステン-3β,16α,17β-トリオール-7-オン (10)

ならびにそれらの誘導体（該誘導体中、ヒドロキシルまたはケト置換基の1またはそれ以上は加水分解によって上記化合物に変換できる基である）。

このような加水分解され得る基の例は、（i）直鎖または枝分かれ鎖の、飽和または不飽和の炭素原子数2ないし22の脂肪酸、（ii）炭素原子数7ないし12の芳香族酸、（iii）ステロイドにおいてカルボキシル基一つのみがヒドロキシル基（類）によってエステル化されている炭素原子数3またはそれより炭素原子数の多いジカルボン酸、あるいは（iv）無機酸例えば硫酸または燐酸、からなる群から選択された酸を用いてエステル化されているヒドロキシル基を含む。

最良の形態を包含する発明の詳細な説明

下で同定されるΔ5-アンドロステンは食欲に影響を与えることなしに、および性ホルモンの製造を刺激することなしに体重制御を促進する能力を含む特性のユニークな組合せを有する。

Δ5-アンドロステン-3β,17α-ジオール-17-オン (1)

Δ5-アンドロステン-3β-オール-7,17-ジオン (2)

Δ5-アンドロステン-3β,17α,17β-トリオール (3)

Δ5-アンドロステン-3β,17β-ジオール-7-オン (4)

Δ5-アンドロステン-3β-アセトキシ-7,16,17-トリオン (5)

Δ5-アンドロステン-3β,16α-ジヒドロキシ-7,17-ジオン (6)

Δ5-アンドロステン-3β-プロピオノキシ-16β-アセトキシ-7,17-ジオン (7)

Δ5-アンドロステン-3β,17α,17β-トリオール-16-オン (8)

Δ5-アンドロステン-3β,17β-ジオール-7,16-ジオン (9)

Δ5-アンドロステン-3β,16α,17β-トリオール-7-オン (10)

および1個またはそれ以上のヒドロキシルまたはケト置換基が加水分解によりそれらに変換され得る基である上記化合物の誘導体。

5

そのような加水分解性基の例は (i) ノルマルまたは分岐した、飽和または不飽和の炭素原子数2ないし22の脂肪酸、(ii) 炭素原子数7ないし12の芳香族酸、(iii) 炭素原子数3またはそれ以上のジカルボン酸であって、その中のカルボキシル基の1個だけがステロイド上でヒドロキシル基にエステル化されているもの、および (iv) 無機酸、例えば硫酸およびリン酸からなる群から選択される酸でエステル化されたヒドロキシル基を包含する。

これらのステロイドはまた、カルバメートまたは腸管、血液および/または体組織内に特定のステロイドを放出し得るようなその他の誘導体として投与され得る。所望の生物学的活性はステロイド部分の作用である。ある部分(基)の誘導はステロイドの安定化、ステロイドの天然の風味(におい、味等)にさらに風味を付与すること、もしくは曖昧にすること、またはステロイドの吸収の速度に影響を与えること等のさまざまな有用な作用を果たし得る。

合成

(1) $\Delta 5$ -アンドロステン-3 β , 7 α -ジオール-17-オン (7 α -ヒドロキシDHEA)

$\Delta 5$ -アンドロステン-3 β , 7 α -ジオール-17-オン (7 α -ヒドロキシDHEA) は以下の化合物を順次合成することにより市販のDHEAアセテートから合成され得る:

$\Delta 5$ -アンドロステン-3 β -ヒドロキシ-17-オンアセテート (DHEAアセテート)

$\Delta 5$ -アンドロステン-3 β -ヒドロキシ-7-ブromo-17-オンアセテート (7-Br DHEAアセテート)

$\Delta 5$ -アンドロステン-3 β , 7 α -ジヒドロキシ-17-オンジアセテート (7-OH DHEAジアセテート)

$\Delta 5$ -アンドロステン-3 β , 7 α -ジヒドロキシ-17-オン (7-ヒドロキシDHEA)。

$\Delta 5$ -アンドロステン-3 β -ヒドロキシ-7-ブromo-17-オンアセテート (7-ブromoDHEAアセテート) は $\Delta 5$ -アンドロステン-3 β -ヒドロキシ-17-オンアセテート (DHEAアセテート) を臭化剤、例えばジブロマンチン (1,3-ジブromo-5,5-ジメチルヒダントイン) またはN-ブromosuccinimideと反応させることによりDHEAアセテートから合成され得る。7-ブromoDHEAアセテートは不安定であり、そして工程の次の段階においてすぐに使用されなければならない。

7-ブromoDHEAアセテートは7 α -ブromoおよび7 β -ブromoの異性体混合物からなる。異性体混合物は, Conialone, P. N., Kulesha, I. D. およびUskokovic, M. R. Jour. Org. Chem., vol. 46, pp1030-1032 (1981) にコレステロール誘導体を平衡化させるために記載された方法に従って7 α -ブromoDHEAアセテートに平衡化させ得る。具体的に、7-ブromoDHEAアセテートの異性体混合物を冷却した無水LiBrと接触させ、そして光から遮断し、7 α お

6

よび7 β の異性体混合物からの生成物を優先的に7 α に変換する。

$\Delta 5$ -アンドロステン-3 β , 7 α -ジヒドロキシ-17-オンジアセテート (7-ヒドロキシDHEAジアセテート) は7-ブromoDHEAアセテートを氷酢酸および粉末酢酸銀の混合物と適当な溶媒、例えば塩化メチレンおよびアセトンの混合物中室温で反応させることにより7-ブromoDHEAアセテートから合成され得る。

$\Delta 5$ -アンドロステン-3 β , 7 α -ジヒドロキシ-17-オン (7-ヒドロキシDHEA) は7-ヒドロキシDHEAジアセテートをメタノール中に溶解させ、そして溶解させた7-ヒドロキシDHEAジアセテートを適当な塩基、例えばNa₂CO₃を含有する水溶液と反応させることにより7-ヒドロキシDHEAジアセテートから合成され得る。

合成された7-ヒドロキシDHEAは次いで、(i) メタノールを真空中で蒸発させ、(ii) 7-ヒドロキシDHEAを適当な有機溶媒、例えばジクロロメタン中に抽出し、(iii) 有機溶媒を真空中で蒸発させ、(iv) 7-ヒドロキシDHEAを含有する抽出された固体を適当な有機溶媒、例えばエタノールと共沸乾燥させ、(v) 抽出された固体をアセトン中に溶解し、次いで(vi) アセトン溶液にヘキサンを添加して、 $\Delta 5$ -アンドロステン-3 β , 7 α -ジオール-17-オン (7-ヒドロキシDHEA) の精製結晶を製造する。

$\Delta 5$ -アンドロステン-3 β , 7 α -ジオール-17-オン (7 α -ヒドロキシDHEA) 結晶の第2の回収物は得られた溶液を室温未満に冷却することにより得られ得る。

(2) $\Delta 5$ -アンドロステン-3 β -オール-7, 17-ジオン (7-ケートDHEA)

$\Delta 5$ -アンドロステン-3 β -オール-7, 17-ジオン (7-ケートDHEA) は以下の化合物を順次合成することにより市販のDHEAアセテートから合成され得る:

3 β -アセトキシ- $\Delta 5$ -アンドロステン-17-オン (DHEAアセテート)

3 β -アセトキシ- $\Delta 5$ -アンドロステン-7, 17-ジオン (7-オンDHEAアセテート)

$\Delta 5$ -アンドロステン-3 β -ヒドロキシ-7, 17-ジオン (7-オンDHEA)。

3 β -アセトキシ- $\Delta 5$ -アンドロステン-7, 17-ジオン (7-オンDHEAアセテート) は3 β -アセトキシ- $\Delta 5$ -アンドロステン-17-オン (DHEAアセテート) を酸化剤CrO₃とFieser, L. F., Jour. Am. Chem. Soc., vol. 75, pp4386-4394 (1953) に概略が記載された方法に従って反応させることによりDHEAアセテートから合成され得る。

$\Delta 5$ -アンドロステン-3 β -ヒドロキシ-7, 17-ジオン (7-オンDHEA) は7-ヒドロキシDHEAの合成および精製に関連して上記した脱エステル化および精製工程を行うことにより7-オンDHEAアセテートから合成され、そして精製され得る。

(3) $\Delta 5$ -アンドロステン-3 β , 7 α , 17 β -トリオ

7

ール (7 α -ヒドロキシ-アンドロステンジオール)

Δ 5-アンドロステン-3 β , 17 α , 17 β -トリオール (3) は以下の化合物を順次合成することにより市販の
アンドロステンジオール-ジアセテートから合成され得る:

Δ 5-アンドロステン-3 β , 17 β -ジオール-ジアセテート (20)

Δ 5-アンドロステン-3 β , 17 β -ジオール-7-
プロモ-ジアセテート (21)

Δ 5-アンドロステン-3 β , 17 α , 17 β -トリオール
-3, 17-トリアセテート (22)

Δ 5-アンドロステン-3 β , 17 α , 17 β -トリオール
(3)。

Δ 5-アンドロステン-3 β , 17 β -ジオール-7-
プロモ-ジアセテート (21) は Δ 5-アンドロステン-3
 β , 17 β -ジオール-ジアセテート (20) を臭化剤、例
えばジブロマンチン (1, 3-ジブロモ-5, 5-ジメチルヒ
ダントイン) またはN-ブロモスクシンイミドと反応さ
せることにより市販の Δ 5-アンドロステン-3 β , 17
 β -ジオール-ジアセテート (20) から合成され得る。
合成された7-プロモ-アンドロステンジオール-ジアセ
テート (21) は不安定であり、そしてすぐに使用されな
ければならない。

7-プロモ-アンドロステンジオール-ジアセテート
(21) は7 α -プロモ-アンドロステンジオール-ジアセ
テート (21a) および7 β -プロモ-アンドロステンジ
オール-ジアセテート (21b) の異性体混合物を含有し、
該混合物はConfalone, P. N., Kulesha, I. D. およびUskov
ic, M. R. Jour. Org. Chem., vol. 46, pp1030-1032 (1981)
に記載された方法に従って7 α -プロモ-アンドロス
テンジオール (21a) に平衡化させ得る。具体的に、7-
プロモ-アンドロステンジオール-ジアセテートの異性体
混合物 (21aおよび21b) を無水LiBrと接触させ、そして
光から遮断し、7 α および7 β の異性体混合物からの生
成物を優先的に7 α に変換する。

Δ 5-アンドロステン-3 β , 17 α , 17 β -トリオール
-3, 17-トリアセテート (22) は7 α -プロモ-アン
ドロステンジオール-ジアセテート (21a) を氷酢酸およ
び酢酸銀の混合物と適当な溶媒、例えば塩化メチレンお
よびアセトンの混合物中で反応させることにより7 α -
プロモ-アンドロステンジオール-ジアセテート (21a)
から合成され得る。

Δ 5-アンドロステン-3 β , 17 α , 17 β -トリオール
(3) はメタノール中の7 α -ヒドロキシ-アンドロス
テンジオール-トリアセテート (22) を適当な塩基、例え
ばNa₂CO₃を含有する水溶液と反応させることにより7 α -
ヒドロキシ-アンドロステンジオール-トリアセテート
(22) から合成され得る。

合成された7 α -ヒドロキシ-アンドロステンジオ
ール (3) は次いで、(i) メタノールを真空中で蒸発さ

8

せ、(ii) 7 α -ヒドロキシ-アンドロステンジオール
(3) を適当な有機溶媒、例えばジクロロメタン中に抽
出し、(iii) 有機溶媒を真空中で蒸発させ、(iv) 7
 α -ヒドロキシ-アンドロステンジオール (3) を含有
する抽出された固体を適当な有機溶媒、例えばエタノ
ールと共沸乾燥させ、(v) 抽出された固体をアセトン中
に溶解し、次いで(vi) アセトン溶液にヘキサンを添加
して、 Δ 5-アンドロステン-3 β , 17 α , 17 β -トリオ
ール (7 α -ヒドロキシ-アンドロステンジオール)
(3) の精製結晶を製造する。

Δ 5-アンドロステン-3 β , 17 α , 17 β -トリオール
結晶の第2の回収物は得られた溶液を室温未満に冷却す
ることにより得られ得る。

(4) Δ 5-アンドロステン-3 β , 17 β -ジオール-
7-オン (7-ケート-アンドロステンジオール)

Δ 5-アンドロステン-3 β , 17 β -ジオール-7-
オン (4) は以下の化合物を順次合成することにより市
販のアンドロステンジオール-ジアセテートから合成さ
れ得る:

Δ 5-アンドロステン-3 β , 17 β -ジオール-7-
オン-ジアセテート (41)

Δ 5-アンドロステン-3 β , 17 β -ジオール-7-
オン (4)。

Δ 5-アンドロステン-3 β , 17 β -ジオール-7-
オン-ジアセテート (41) は Δ 5-アンドロステン-3
 β , 17 β -ジオール-ジアセテート (アンドロステンジ
オール-ジアセテート) (40) を酸化剤CrO₃とFieser,
L. F., Jour. Am. Chem. Soc., vol. 75, pp4386-4394 (1953)
に概略が記載された方法に従って反応させることにより
該アンドロステンジオール-ジアセテート (40) から合
成され得る。

Δ 5-アンドロステン-3 β , 17 β -ジオール-7-
オン (7-ケート-アンドロステンジオール (4) は7 α -
ヒドロキシDHEA-ジアセテートから7 α -ヒドロキシDH
EA (1) の合成および精製に関連して上記した脱エステ
ル化および精製工程を行うことにより Δ 5-アンドロス
テン-3 β , 17 β -ジオール-7-オン-ジアセテート
(41) から合成され、そして精製され得る。

(5) Δ 5-アンドロステン-3 β -アセトキシ-7, 1
6, 17-トリオン

Δ 5-アンドロステン-3 β -アセトキシ-7, 16, 17
-トリオン (5) は以下の化合物に順次変換することに
より市販のDHEA-アセテートから合成され得る:

3 β -アセトキシ- Δ 5-アンドロステン-17-オン
(DHEA-アセテート) を

3 β -アセトキシ- Δ 5-アンドロステン-7, 17-ジ
オン (51) に、これを

3 β -アセトキシ-17-ヒドロキシ- Δ 5, Δ 16-アン
ドロスタジエン-7-オン-トリメチルシリルエーテル
(52a) 30%および

3β-トリメチルシリルアセトキシ-17-ヒドロキシ-Δ⁵, Δ¹⁶-アンドロスタジエン-7-オントリメチルシリルエーテル (52b) 70%に、これらを

3β-アセトキシ-16-フェニルセレン-Δ⁵-アンドロステン-7, 17-ジオン (53a) および

3β-トリメチルシリルアセトキシ-16-フェニルセレン-Δ⁵-アンドロステン-7, 17-ジオン (53b) に、これを

3β-アセトキシ-16-フェニルセレン-Δ⁵-アンドロステン-7, 17-ジオン (53a) に、これを

3β-アセトキシ-Δ⁵-アンドロステン-16-フェニルセレン-7, 17-ジオン (54) および

3β-アセトキシ-Δ⁵-アンドロステン-16-フェニルセレン-16-m-クロロベンゾエート7, 17-ジオン (55b) に、これらを

3β-アセトキシ-16-m-クロロベンゾエート-Δ⁵, Δ¹⁵-アンドロスタジエン-7, 17-ジオン (56) および

3β, 16-ジアセトキシ-Δ⁵, Δ¹⁵-アンドロスタジエン-7, 17-ジオン (57) に、これらを

3β-アセトキシ-Δ⁵-アンドロステン-7, 16, 17-トリオン (5) に変換する。

3β-アセトキシ-Δ⁵-アンドロステン-7, 17-ジオン (51) は3β-アセトキシ-Δ⁵-アンドロステン-17-オン (DHEA-アセテート) を酸化剤CrO₃とFieser, L. F., Jour. Am. Chem. Soc., vol. 75, pp4386-4394 (1953) に概略が記載された方法に従って反応させることにより該DHEA-アセテートから合成され得る。

3β-(トリメチルシリル)アセトキシ-17-ヒドロキシ-Δ⁵, Δ¹⁶-アンドロスタジエン-7-オントリメチルシリル-アンドロスタジエン-7-オントリメチルシリルエーテル (52a) 70%の混合物は3β-アセトキシ-Δ⁵-アンドロステン-7, 17-ジオン (51) をリチウムジイソプロピルアミドと、トリメチルクロロシランの存在下、適当な溶媒、例えばテトラヒドロフラン中-78℃で反応させることにより3β-アセトキシ-Δ⁵-アンドロステン-7, 17-ジオン (51) から合成され得る。

3β-アセトキシ-16-フェニルセレン-Δ⁵-アンドロステン-7, 17-ジオン (53a) および3β-(トリメチルシリル)アセトキシ-16-フェニルセレン-Δ⁵-アンドロステン-7, 17-ジオン (53b) は、3β-アセトキシ-17-ヒドロキシ-Δ⁵, Δ¹⁶-アンドロスタジエン-7-オントリメチルシリルエーテル (52a) および3β-トリメチルシリルアセトキシ-17-ヒドロキシ-Δ⁵, Δ¹⁶-アンドロスタジエン-7-オントリメチルシリルエーテル (52b) の混合物をベンゼンセレンニルクロリドとピリジンおよび適当な溶媒、例えばテトラヒドロフランの存在下、-78℃で反応させることにより、それぞれ上記化合物52aおよび52bから合成され得る。

10

(53) 混合物をテトラ-n-ブチルアンモニウムフロリドと適当な溶媒系、例えばエーテル-ジクロロメタン-テトラヒドロフラン-水中で処理することにより、

(53) 混合物内で (53b) を (53a) に変換するために、

(53) 混合物の (53b) 画分上のC₃炭素原子に結合した炭素シリル化アセテートは脱シリル化されてもよい。

3β, 16-ジアセトキシ-Δ⁵-アンドロステン-16-フェニルセレン-7, 17-ジオン (54) は、3β-アセトキシ-16-フェニルセレン-Δ⁵-アンドロステン-7, 17-ジオン (53a) をIkola, N.; Ganem, B. Jour. Org. Chem., vol. 43, pp. 1607-1608 (1978) に概略記載したセレン-ブレンメル反応に供することにより3β-アセトキシ-16-フェニルセレン-Δ⁵-アンドロステン-7, 17-ジオン (53a) から合成され得る。要するに、3β-アセトキシ-16-フェニルセレン-Δ⁵-アンドロステン-7, 17-ジオン (53a) はm-クロロパー安息香酸および無水酢酸と適当な溶媒中で順次反応させる。3β-アセトキシ-Δ⁵-アンドロステン-16-フェニルセレン-16-m-クロロベンゾエート-7, 17-ジオン (55) はまたこの反応の間に合成される。

3β, 16-ジアセトキシ-Δ⁵, Δ¹⁵-アンドロスタジエン-7, 17-ジオン (57) は3β, 16-ジアセトキシ-Δ⁵-アンドロステン-16-フェニルセレン-7, 17-ジオン (55) から酸化的脱水素化により合成され得る。

(55) と存在する3β-アセトキシ-Δ⁵-アンドロステン-16-フェニルセレン-16-m-クロロベンゾエート-7, 17-ジオン (54) は、所望によりクロマトグラフィーにより分離され得る3β-アセトキシ-16-m-クロロベンゾエート-Δ⁵, Δ¹⁵-アンドロスタジエン-7, 17-ジオン (56) を製造する。

3β-アセトキシ-Δ⁵-アンドロステン-7, 16, 17-トリオン (5) は3β-アセトキシ-Δ⁵, Δ¹⁵-アンドロスタジエン-16-m-クロロベンゾエート-7, 17-ジオン (56) および/または3β, 16-ジアセトキシ-Δ⁵, Δ¹⁵-アンドロスタジエン-7, 17-ジオン (57) をトリエチルアミンとメタノール中で処理することにより合成され得る。

(6) Δ⁵-アンドロステン-3β, 16α-ジヒドロキシ-7, 17-ジオン (7-ケト-16α-ヒドロキシDHEA)

3β, 16α-ジヒドロキシ-Δ⁵-アンドロステン-7, 17-ジオンはDHEAプロピオネートから以下の順序で合成され得る。DHEAプロピオネートはDHEAの単純なエステル化により製造され得る。

3β-プロピオノキシ-Δ⁵-アンドロステン-17-オン (DHEAプロピオネート) を

3β-プロピオノキシ-Δ⁵-アンドロステン-7, 17-ジオン (61) に、これを

3β-プロピオノキシ-17-ヒドロキシ-Δ⁵, Δ¹⁶-アンドロスタジエン-7-オントリメチルシリルエーテル (62) に、これを

11

3β-プロピオノキシ-16α-ヒドロキシ-Δ5-アンドロステン-7,17-ジオン (63) に、これを

3β,16α-ジヒドロキシ-Δ5-アンドロステン-7,17-ジオン (6) に変換する。

3β-プロピオノキシ-Δ5-アンドロステン-7,17-ジオン (61) (NMRが表8にまとめられている) は3β-プロピオノキシ-Δ5-アンドロステン-17オン

(DHEAプロピオネート) を酸化剤CrO₃とFieser, L. F., *J. Am. Chem. Soc.*, vol. 75, pp.4386-4394 (1953) に概略が記載された方法に従って反応させることにより該DHEA 10-プロピオネートから合成され得る。

3β-プロピオノキシ-17-ヒドロキシ-Δ5, Δ16-アンドロスタジエン-7-オントリメチルシリルエーテル (62) は3β-プロピオノキシ-Δ5-アンドロステン-7,17-ジオン (61) をリチウムジイソプロピルアミドと、トリメチルクロロシランの存在下、適当な溶媒、例えばテトラヒドロフラン中-78℃で反応させることにより3β-プロピオノキシ-Δ5-アンドロステン-7,17-ジオン (61) から合成され得る。

3β-プロピオノキシ-16α-ヒドロキシ-Δ5-アンドロステン-7,17-ジオン (63) は、3β-プロピオノキシ-17-ヒドロキシ-Δ5, Δ16-アンドロスタジエン-7-オントリメチルシリルエーテル (62) からm-クロロパー安息香酸とのテトラヒドロフラン中での酸化、およびそれに次ぐ1N HClとの処理により合成され得る。

最終的な所望の生成物3β,16α-ジヒドロキシ-Δ5-アンドロステン-7,17-ジオン (6) は次いで3β-プロピオノキシ-16α-ヒドロキシ-Δ5-アンドロステン-7,17-ジオン (63) からメタノール中の硫酸との処理により合成され得る。

(7) Δ5-アンドロステン-3β-プロピオノキシ-16β-アセトキシ-7,17-ジオン (7-ケート-16β-アセトキシDHEAプロピオネート)

Δ5-アンドロステン-3β-プロピオノキシ-16β-アセトキシ-7,17-ジオン (7) は、上記の一連の反応に従って製造されたΔ5-アンドロステン-3β-プロピオノキシ-16α-ヒドロキシ-7,17-ジオン (63) から合成され得る。Δ5-アンドロステン-3β-プロピオノキシ-16α-ヒドロキシ-7,17-ジオンはHughe 40s, D. L.; Reamer, R. A.; Bergan, J. J.; Grabowski, E. J. J. *J. Am. Chem. Soc.*, vol. 110, pp. 6487-6491に記載されたミツノブ (Mitsunobu) 条件に従って処理されて、配置を変換し、そして16個のヒドロキシル基をアセチル化する。

(8) Δ5-アンドロステン-3β,7α,17β-トリオール-16-オン

Δ5-アンドロステン-3β,7α,17β-トリオール-16-オン 8 (8) は、Δ5-アンドロステン-3β,16α-ジヒドロキシ-17-オンジアセテート (81) から 50

12

合成できる。出発物質: Δ5-アンドロステン-3β,16α-ジヒドロキシ-17-オンジアセテート (81) は, N umazawa, M. and Osawa, Y. *Steroids*, vol. 32, p519 (1978) に記載された方法に従って製造できる。

Δ5-アンドロステン-3β,16α-ジアセトキシ-7-プロモ-17-オン (82) は、Δ5-アンドロステン-3β,16α-ジアセトキシ-17-オン (81) を臭素化剤、例えばジブロモマンチン (1,3-ジブロモ-5,5-ジメチルヒダントイン) と反応させることにより、Δ5-アンドロステン-3β,16α-ジアセトキシ-17-オン (81) から製造できる。Δ5-アンドロステン-3β,16α-ジアセトキシ-7-プロモ-17-オン (82) は、不安定でありその方法の次の段階で直ぐ使用さなければならない。

Δ5-アンドロステン-3β,16α-ジアセトキシ-7-プロモ-17-オン (82) は、7α-プロモと7β-プロモ-異性体の異性体混合物を含有する。その異性体混合物は、Confalone, P. N., Kulesha, I. D., and Uskokovic, M. R. *Jour. Org. Chem.*, vol. 46, pp1030-1032 (1981) 中にコレステロール誘導体を平衡化するために記載された方法に従って、7α-プロモ体へ平衡化されてよい。

即ち、異性体混合物を冷無水LiBrと接触させそして光から遮断して、その生成物を7αと7βの異性体混合物から7αが主であるものに変換する。

Δ5-アンドロステン-3β,16α-ジアセトキシ-7α-ヒドロキシ-17-オン (83) を、Δ5-アンドロステン-3β,16α-ジアセトキシ-7α-プロモ-17-オン (82) から、Δ5-アンドロステン-3β,16α-ジアセトキシ-7α-プロモ-17-オン (82) を氷酢酸と酢酸銀粉末の混合物と室温で適当な溶媒中、例えば塩化メチレンとアセトンの混合物中で、反応させることにより合成してもよい。この反応では、Δ5-アンドロステン-3β,7α,16α-トリアセトキシ-17-オンも20%の収率で生成する。

Δ5-アンドロステン-3β,7α,17β-トリヒドロキシ-16-オン (8) は、Δ5-アンドロステン-3β,16α-ジアセトキシ-7α-ヒドロキシ-17-オン (83) から、Δ5-アンドロステン-3β,16α-ジアセトキシ-7α-ヒドロキシ-17-オン (83) を室温でK₂CO₃のメタノール溶液に溶解しそしてその溶液を2時間にわたり攪拌することにより、合成できる。そのアルカリ性溶液は、17-ケート型をエノール化してより安定な17-ヒドロキシ-16-オン型にする。次に、Δ5-アンドロステン-3β,7α,17-トリヒドロキシ-16-オン (8) は、不溶性の塩をろ過して除き、メタノールを減圧下留去し、クロマトグラフィーによる精製と化合物の抽出により単離できる。そのステロイドは、熱メタノール/エーテル溶液から冷却により結晶化する。

(9) Δ5-アンドロステン-3β,17β-ジオール-1,16-ジオン

13

Δ5-アンドロステン-3β,17β-ジオール-7,16-ジオンは、3β-プロピオノキシ-16α-ヒドロキシ-Δ5-アンドロステン-7,17-ジオン(63)から、3β-プロピオノキシ-16α-ヒドロキシ-Δ5-アンドロステン-7,17-ジオン(63)をメタノール中で5%重炭酸ナトリウム水溶性で処理することにより合成できる。

(10) Δ5-アンドロステン-3β,16α,17β-トリオール-7-オン

Δ5-アンドロステン-3β,16α,17β-トリオール-7-オン(10)は、3β,16α,17β-トリアセトキシ-Δ5-アンドロステンから、3β,16α,17β-トリアセトキシ-Δ5-アンドロステンを、Fieser, L. F., Jour. Am. Chem. Soc., vol. 75, pp4386-4394 (1953)に略述されている方法に従って酸化剤のCrO₃と反応させ、続いてアセチル基を加水分解することにより合成できる。

それによって不当に制限することを意図することなしに、上で同定したステロイドを、生理学的活性を喪失することなしに、いろいろの有機酸と硫酸又はリン酸のような無機酸によりヒドロキシル基をエステル化することにより変形されてもよいと確信される。

治療

治療対象は、ここで特定されたステロイドを使用する経口または注射を包含する一般的方法により治療されてよい。多くの因子が所望の生理学的応答を得るのに要求される薬量に影響を与えるものの、体重100キログラム当たり、日当たり、約0.1ないし2グラム、好ましくは0.5ないし2グラムでの治療が、体重調節を制御するのに概して有効であるだろう。体重100キログラム当たり、日当たり、0.1グラムより少ない薬量は、体重増加を防ぐのに概して無効であるものの、体重100キログラム当たり、日当たり、約2グラムより多い薬量は、治療経費を増すに係わらずそれに相当する治療効果が上がらない。治療対象に投与される最適薬量は、最適薬量はその時の身体組成(脂質パーセント)、所望の効果(体重増加維持 対 体重減少)、個々の食習慣(日当たりカロリー摂取量)等に依存するので、その場合に特異的である。期待されるように、各々のプログラムではカロリー摂取は同量であると仮定するならば、体重減少促進の目的のために対象に投与される薬量は、体重維持を促進するのに必要な薬量より多いであろう。

それによって不当に制限されることを意図することなしに、ここで特定されたステロイドは、グリセロール-3-リン酸デヒドロケナーゼとリンゴ酸酵素のような発熱酵素の生産促進を仲介するために実際に係わる最終代謝物へのDHEAの変換への経路に沿った代謝中間体であるとわれわれは信じている。

治療対象は、ここで特定されたステロイドの一種でもって、スケジュールの実質的にいかなる時にも処理されてよい。ここで特定されたステロイドは、ステロイドそ

14

のものが体内に活性状態で存在している間並びにステロイドにより誘導された発熱酵素の増加した濃度が上昇したままでいる間、体重調節するのを促進するのに有効であると信じられている。ステロイドとそれにより誘導される発熱酵素のin vivo life expectancyは依然として十分に知られていない。しかし、ステロイドそのものは体内に保存されずそして投与の数日以内に排出されるか及び/又は不活性化されると信じられている。従って、最適に有効にするためには、処理中の対象は、毎日又は2日毎に処理されるべきである。都合上、治療中の対象は、最大より少ない性能でも容認されるならば、より少ない頻度で例えば1週に一度で処理されてもよい。投薬量と投薬速度に影響を与える要因から明瞭のように、各々の個別の対象は注意深くそして頻繁に見直されそして投薬量及び/又は投薬速度は個々の状況に合わせて変更されなければならない。

実施例

実施例 I

(ステロイド1)

合成

Δ5-アンドロステン-3β,7α-ジオール-17-オン(段階1) 磁気攪拌機と還流コンデンサを付けた2リットル、3頸の丸底フラスコ中へ、1000mlのヘキサン(b. p. 69-71°), 10グラム(0.03モル)のDHEAアセートおよび13.6g(0.16モル)のNaHCO₃を入れて第一混合物を形成した。その第一混合物をN₂雰囲気下に置き、絶えず攪拌しながら還流するまで加熱した。その還流している第一混合物中へ臭素化剤としての6.11グラム(0.021モル)のジブロマンチン(1,3-dibromo-5,5-ジメチルヒダントイン)を添加して第二混合物を形成した。その第二混合物は、次第にオレンジ色に変化しその後それは薄い白/黄色に急速に変化した。第二混合物を、30分間にわたり還流し、室温に冷却しそして焼結ガラス漏斗を通過させてろ過した。そのろ過残を50mlの塩化メチレンで洗浄しそして合わせたろ液を35℃以下の温度で乾燥した。残留分(Δ5-アンドロステン-3β-オール-7-プロモ-17-オン)は貯蔵するのには不安定であり、次の段階2に直ぐ使用した。

(段階2) 残留物を、1リットルの栓付フラスコ中で80mlの塩化メチレンに磁気攪拌機で再溶解し、氷浴中に入れた。再溶解したろ液へ、320mlの氷冷アセトン中の8gの無水LiBrを添加して第三混合物を形成した。第三混合物を光から遮断し、3時間にわたり連続的に攪拌した。主にΔ5-アンドロステン-3β-オール-7α-プロモ-17-オンを含有する得られた混合物を室温に暖めそして次の段階3に直ぐ使用した。

(段階3) 磁気攪拌機を附した500mlフラスコに、320mlの塩化メチレン、80mlの氷酢酸と26グラムの酢酸銀を添加して、第一懸濁液を形成した。

第一懸濁液を20分間にわたり室温で連続的に攪拌し

15

た。攪拌した第一懸濁液を絶えず攪拌しながら、 $\Delta 5$ -アンドロステン- 3β -オール- 7α -ブromo- 17 -オンが主である第三混合物中に添加して、第二懸濁液を形成した。その第二懸濁液を30分間にわたり室温で絶えず攪拌した後、その懸濁液を焼結ガラス漏斗を通過させてろ過し、固体のろ過残を分離した。ろ過した固体のろ過残を100mlの塩化メチレンで濯いだ。液を1000mlの水で3回、1000mlの5%NaHCO₃溶液で1回、そして更に2回水で洗浄した。次いで、 $\Delta 5$ -アンドロステン- 3β , 7α -ジオール- 17 -オンジアセテートを含有する有機混合物をロータリエバポレータ上で乾涸した。

(段階4) 乾燥した抽出固体を磁気攪拌機と還流コンデンサーを付けた1リットル、3頸フラスコ中で500mlのメタノールに再溶解して第四混合物を形成した。第四混合物をN₂雰囲気下に置き、絶えず攪拌しながら還流するまで加熱した。その第四混合物中へ250mlの5%Na₂CO₃水溶液を添加して第五混合物を形成した。第五混合物を絶えず攪拌しながら45分間にわたり還流した。メタノールをロータリエバポレータ上で留去して水性の第五混合物を、氷酢酸の適当量で注意深くpH7にした。中和した第五混合物を100mlの塩化メチレンで2回抽出した。 $\Delta 5$ -アンドロステン- 3β , 7α -ジオール- 17 -オンの塩化メチレン溶液をロータリエバポレータ上でほぼ乾涸し、無水エタノールで共沸して乾燥し、そしてアセトンで2回共沸して乾燥した。暖アセトンを乾燥した抽出固体へ、固体が完全に溶解するまで添加して、第六混合物を形成した。ヘキサンを、第六混合物に混合物が曇り始めるまで添加し、その時点で $\Delta 5$ -アンドロステン- 3β , 7α -ジオール- 17 -オンの結晶が室温で形成し始めた。

$\Delta 5$ -アンドロステン- 3β , 7α -ジオール- 17 -オンの結晶の第二取得物は、残った第六混合物を冷却することにより得られた。

その結晶は187-189°Cで融解した。アセトン/ヘキサンから再結晶するとそれは192-193°Cで融解した。

実施例II

(ステロイド1)

合成

$\Delta 5$ -アンドロステン- 3β , $7(\alpha\beta)$ -ジオール- 17 -オン

$\Delta 5$ -アンドロステン- 3β , $7(\alpha\beta)$ -ジオール- 17 -オンは、段階2を除いて、段階1からの乾涸した濾液を段階3のための製造で単に塩化メチレン80ml中に再溶解する以外は、実施例Iに記載された方法に従って製造された。

実施例III

(ステロイド2)

合成

$\Delta 5$ -アンドロステン- 3β -オール- $7, 17$ -ジオン

(段階1) 磁気攪拌機を付けそして水浴中に入れた50

16

mlフラスコ中に6.5mlの無水酢酸、3mlの酢酸、1.7グラムの酢酸ナトリウムそして2グラムのDHEAアセテートを入れて、第一混合物を形成した。第一混合物中へ2グラムの三酸化クロムを30分間にわたって添加し第二混合物を形成した。第一混合物を絶えず56-58°Cの温度に保ちそして三酸化クロムの添加の間連続的に攪拌した。次いで、第二混合物を56-58°Cに保ちそして更に1時間連続的に攪拌した後、第二混合物を冷却しそして連続的に攪拌しながら600mlの氷水中へゆっくりと注入して沈澱を形成した。羊毛状の沈澱物を焼結ガラス漏斗上に集めそして緑色が消えるまで水で洗浄した。P₂O₅上で減圧下乾燥した後、生成物を熱メタノール中に溶解しそして結晶化して実質的に純粋な $\Delta 5$ -アンドロステン- 3β -アセトキシ- $7, 17$ -ジオンを得た：融点184-185°C。

(段階2) 沈澱物を、磁気攪拌機と還流コンデンサーを付けた1リットルの、3頸の、丸底フラスコの中で500mlのメタノールに再溶解して第三混合物を形成した。その第三混合物をN₂雰囲気下に置き、還流するまで常時攪拌下加熱した。その第三混合物中に250mlの5%Na₂CO₃溶液を添加して第四混合物を形成した。その第四混合物を常時攪拌下45分間にわたり還流した。メタノールをロータリエバポレータ上で留去しそして水性の第四混合物を注意深く氷酢酸の適当量でpH7にした。中和した第四混合物を100mlの塩化メチレンで2回抽出し、二つの塩化メチレン部分を合わせそして塩化メチレンを減圧下留去した。次いで、抽出した固体を、1番目に無水エタノールでそして2番目にアセトンで2回、共沸的に乾燥した。メタノールを、固体が完全に溶解するまで、乾燥、抽出した固体に添加して第五混合物を形成した。ヘキサンを、第五混合物に、混合物が曇り始めるまで添加し、その時点で $\Delta 5$ -アンドロステン- 3β -オール- $7, 17$ -ジオンの結晶が室温で形成した。

$\Delta 5$ -アンドロステン- 3β -オール- $7, 17$ -ジオンの2番目の取得物は、残りの第六混合物を冷却することにより得られた。

得られた生成物は、235-238°Cの融点を持つ。

実施例IV

(ステロイド3)

合成

$\Delta 5$ -アンドロステン- 3β , 7α , 17β -トリオール

(段階1) 磁気攪拌機と還流コンデンサーを付けた2リットルの丸底フラスコ中へ、1000mlのヘキサン (b. p. 69-71°)、10グラム (0.03モル) の $\Delta 5$ -アンドロステン- 3β , 17β -ジオールジアセテートと13.6グラム (0.16グラム) のNaHCO₃を入れて、第一混合物を形成した。その第一混合物をN₂雰囲気下に置き、常時攪拌下加熱して還流した。その還流している第一混合物中へ6.11g (0.021モル) の臭素化剤としてのジブromoマンチン (1,3-dibromo-5,5-ジメチルヒダントイン) を添加して第二混合物を形成した。その第二混合物は、次第に

オレンジ色に変化しその後それは薄い白/黄色に急速に変化した。第二混合物を、30分間にわたり還流し、室温に冷却しそして焼結ガラス漏斗を通過させてろ過した。そのろ過残を50mlの塩化メチレンで洗浄しそして35℃以下の温度でロータリエバポレータ上で乾燥した。乾涸した濾液(Δ5-アンドロステン-3β,17β-ジオール-7-プロミド)は貯蔵するのには不安定であり、次の段階2に直ぐ使用した。

(段階2) 乾涸した濾液を、フラスコ中で80mlの塩化メチレンに磁気攪拌機で再溶解し、氷浴中に入れた。再溶解したろ過物へ、320mlの氷冷アセトン中の8gの無水LiBrを添加して第三混合物を形成した。第三混合物を光から遮断し、3時間にわたり連続的に攪拌した。主にΔ5-アンドロステン-3β,17β-ジオール-7α-プロミドを含有する得られた混合物を室温にまで暖めそして次の段階3に直ぐ使用した。

(段階3) 磁気攪拌機を附した500mlフラスコに、320mlの塩化メチレン、80mlの氷酢酸と26グラムの酢酸銀を添加して、第一懸濁液を形成した。

第一懸濁液を20分間にわたり室温で連続的に攪拌した。攪拌した第一懸濁液を絶えず攪拌しながら、Δ5-アンドロステン-3β,17β-ジオール-7α-プロミドが主である第三混合物中に添加して、第二懸濁液を形成した。その第二懸濁液を30分間にわたり室温で絶えず攪拌した後、その懸濁液を焼結ガラス漏斗を通過させてろ過した。ガラス漏斗上に保持されたるろ過残を10mlの塩化メチレンで濯いだ。液を1000mlの水で3回洗浄し、1000mlの5%NaHCO₃溶液で中和し、そして更に2回水で洗浄した。Δ5-アンドロステン-3β,17α,17β-トリオール-3,17-ジアセテートを含有する得られた混合物をロータリエバポレータ上で乾涸した。

(段階4) 乾燥した抽出固体を磁気攪拌機と還流コンデンサーを付けた1リットル、3頸フラスコ中で500mlのメタノールに再溶解して第四混合物を形成した。第四混合物をN₂雰囲気下に置き、絶えず攪拌して還流するまで加熱した。その第四混合物中へ250mlの5%Na₂CO₃水溶液を添加して第五混合物を形成した。第五混合物を絶えず攪拌しながら45分間にわたり還流した。メタノールをロータリエバポレータ上で留去して水性の第五混合物を、氷酢酸の適当量で注意深くpH7にした。中和した第五混合物を100mlの塩化メチレンで2回抽出し、合わせた抽出物を減圧下蒸留した。抽出固体(Δ5-アンドロステン-3β,17α,17β-トリオール)を、蒸水エタノールで共沸して乾燥し、そして2回アセトンで共沸して乾燥した。暖アセトンを乾燥した抽出固体へ、固体が完全に溶解するまで添加して、第六混合物を形成した。ヘキサンを、第六混合物に、その混合物が曇り始めるまで添加し、その時点でΔ5-アンドロステン-3β,17α,17β-トリオールの結晶が室温で形成した。

Δ5-アンドロステン-3β,17α,17β-トリオール

18

の結晶の第二取得物は、残った第六混合物を冷却することにより得られた。

実施例V

(ステロイド3)

合成

Δ5-アンドロステン-3β,17(αβ),17β-トリオール

段階2は、段階3の製造における塩化メチレン80ml中に単に再可溶化された段階1からの乾燥濾過物を除外したことを除いて、実施例IVにて述べた手順に従って、Δ5-アンドロステン-3β,17(αβ),17β-トリオールを製造した。

実施例VI

(ステロイド4)

合成

Δ5-アンドロステン-3β,17β-ジオール-7-オン

(段階1) 電磁攪拌機および水浴を備えた500mlフラスコの中に、無水酢酸6.5ml、酢酸23ml、酢酸ナトリウム1.7g、およびアンドロステンジオールジアセテート2gを投入して、第一の混合物を作った。第一の混合物の中に三酸化クロム2gを30分間にわたって加えて、第二の混合物を作った。三酸化クロムの添加の間、第一の混合物を56-58℃の一定の温度に維持しかつ連続攪拌した。第二の混合物を56-58℃に維持しそして第二の混合物を冷却した後さらに1時間の間連続攪拌し、そして氷水600mlの中に連続攪拌しながらゆっくりと注ぎ入れて、沈殿物を生成した。柔毛様の沈殿物を焼結ガラス漏斗に通して濾過し、もはや緑色でなくなるまで水で洗浄し、そして真空乾燥した。

(段階2) 乾燥濾過物を、電磁攪拌機および還流冷却器を備えた1ℓ丸底フラスコ中のメタノール500mlに再可溶化して、第三の混合物を作った。第三の混合物をN₂雰囲気下に置きそして一定の攪拌のもと還流加熱した。第三の混合物の中にNa₂CO₃の5%水溶液250mlを加えて、第四の混合物を作った。第四の混合物を一定の攪拌の下45分間還流した。メタノールを回転蒸発(rotovap)させて除きそして適当量の氷酢酸を用いて水性の第四の混合物を慎重にpH7にまでもってくる。中和された第四の混合物をジクロロメタン100mlずつで2回抽出しそして集められたジクロロメタン抽出物を真空蒸発させた。その後抽出されたソリッドを最初に無水アルコールによりそして次いでアセトンにより2回共沸乾燥した。ソリッドが完全に溶解するまでメタノールを乾燥された抽出ソリッドに加えて、第五の混合物を作った。ヘキサンを第五の混合物に混合物が曇り始めるまで添加し、その時点にて、Δ5-アンドロステン-3β,17β-ジオール-7-オンの結晶が室温にて生成した。

生じた生成物は、200-202℃の融点を有していた。

実施例VII

19

(ステロイド5)

合 成

$\Delta 5$ -アンドロステン- 3β -アセトキシ-7, 16, 17-トリオン

(段階1) 電磁攪拌機および水浴を備えた50mlフラスコの中に、無水酢酸6.5ml、酢酸23ml、酢酸ナトリウム1.7g、およびDHEAアセテート2gを投入して、第一の混合物を作った。第一の混合物の中に三酸化クロム2gを30分間にわたって加えて、第二の混合物を作った。三酸化クロムの添加の間、第一の混合物を56-58℃の一定の温度に維持しかつ連続攪拌した。

(段階2) 第二の混合物を56-58℃に維持し、そして第二の混合物を冷却した後さらに1時間の間連続攪拌し、そして氷水600mlの中に連続攪拌しながらゆっくりと注ぎ入れて、沈殿物を生成した。柔毛様の沈殿物を焼結ガラス漏斗に集め、そしてもはや緑色でなくなるまで水で洗浄した。 P_2O_5 上で真空乾燥した後、生成物をメタノール中に溶解しそして再結晶化して、184-185℃の融点を有する、実質的に純粋な 3β -アセトキシ- $\Delta 5$ -アンドロステン-7, 17-ジオン (51) を得た。

(段階3) 電磁攪拌機を備えそしてドライアイス浴中に保持された第二の50ml丸底フラスコの中に、 3β -アセトキシ- $\Delta 5$ -アンドロステン-7, 17-ジオン (51) 1.00g (2.90ミリモル) および生のテトラヒドロフラン20mlを置いて、第三の混合物を作った。第三の混合物を N_2 雰囲気下に置いた。第三の混合物の中にトリメチルクロロシラン1.07ml (8.43ミリモル) を添加して、第四の混合物を作った。第四の混合物を N_2 雰囲気下に置きそして-78℃に冷却した。

(段階4) 電磁攪拌機を備えそしてドライアイス浴中に保持された第三の25ml丸底フラスコの中に、ジイソプロピルアミン1.07ml (7.66ミリモル)、ヘキサン中の n -ブチルリチウム1.94M溶液3.60ml (6.96ミリモル) およびテトラヒドロフラン4mlを置いて、リチウムジイソプロピルアミドを生成した。溶液 (LDA溶液) を N_2 雰囲気下-78℃にて調製した。LDA溶液を僅かに暖めてその中の総てのソリッドを溶解しそして、 N_2 雰囲気下、カニューレを通して第四の混合物に添加して、第五の混合物を作った。

(段階5) 第五の混合物をドライアイス浴から取り除きそして室温まで15分間加温し、その時点でトリエチルアミン1.25mlを第五の混合物に添加して、第六の混合物を作った。分液漏斗の中にヘキサン40ml、飽和 Na_2HCO_3 水溶液40ml、および第六の混合物を置いた。有機相をヘキサンにより抽出し、飽和 $NaCl$ 水溶液により洗浄し、 Na_2SO_4 上で乾燥しそして溶媒を除去して、乾燥有機ソリッド1.42gを得た。有機ソリッドは、NMR ($CDCl_3$) により、 3β -(トリメチルシリル) アセトキシ-17-ヒドロキシ- $\Delta 5$, $\Delta 16$ -アンドロスタジエン-7-オン トリメチルシリルエーテル (52b) および 3β -アセトキシ-1

20

7-ヒドロキシ- $\Delta 5$, $\Delta 16$ -アンドロスタジエン-7-オン トリメチルシリルエーテル (52a) のおよそ70:30混合物と同定された。NMR分析の結果は、表1および表2に記載した。

(段階6) 電磁攪拌機を備えそしてドライアイス浴中に保持された第四の100ml丸底フラスコの中に、段階5において得られた有機ソリッド2.85ミリモル、生のテトラヒドロフラン20ml、および生のピリジン0.320ml (4.00ミリモル) を置いて、第七の混合物を作った。第七の混合物を-78℃に冷却しそして N_2 雰囲気下に置いた。第七の混合物の中に、テトラヒドロフラン4ml中のベンゼンセレネニルクロリド0.710g (3.71ミリモル) を添加して、第八の混合物を作った。

(段階7) 分液漏斗の中に0.5N HCl 水溶液およびジクロロメタンの共溶媒系を投入した。共溶媒系の中に第八の混合物を添加して、有機相を抽出した。第二の有機相をジクロロメタンにより抽出し、続いて水および飽和 Na_2HCO_3 水溶液により洗浄し、 Na_2SO_4 上で乾燥しそして溶媒を除去して、有機オイル1.72gを得た。有機オイルをクロマトグラフィー (シリカ100g;ヘキサン-酢酸エチル [90:10乃至50:50] 50ml画分により溶離される) により第一および第二の有機画分1.44gずつ (画分14-17)、ジフェニルジセレニド (画分9-11) および未反応の 3β -アセトキシ- $\Delta 5$ -アンドロステン-7, 17-ジオン (51) (画分18-19) に分離した。第一および第二の有機画分は、NMRにより、それぞれ 3β -アセトキシ-16-フェニルセレノ- $\Delta 5$ -アンドロステン-7, 17-ジオン (53a) および 3β -(トリメチルシリル) アセトキシ-16-フェニルセレノ- $\Delta 5$ -アンドロステン-7, 17-ジオン (53b) と同定された。NMR分析の結果は、表3および表4に記載した。

(段階8) 電磁攪拌機を備えた第五の100ml丸底フラスコの中に、エーテル25ml、ジクロロメタン5mlおよび段階7において得られた第二の有機画分 (53b) 1.19ミリモルを置いて、第九の混合物を作った。第九の混合物の中にフッ化カリウム10%水溶液8mlおよびテトラヒドロフラン中の1M テトラ- n -ブチルアンモニウムフルオリド溶液3mlを添加して、第十の混合物を作った。第十の混合物を25℃に維持しそして2時間の間連続攪拌しその後第十の混合物をエーテル-ヘキサン-水溶媒の中に注入して、有機相を抽出した。抽出された有機相を水で2回、飽和 $NaCl$ 水溶液で1回洗浄し、 Na_2SO_4 上で乾燥し、そして溶媒を除去して、 3β -アセトキシ-16-フェニルセレノ- $\Delta 5$ -アンドロステン-7, 17-ジオン (53a) 0.594gを得た。

(段階9) 電磁攪拌機を備えた第六の100ml丸底フラスコの中に、ジクロロメタン25mlおよび 3β -アセトキシ-16-フェニルセレノ- $\Delta 5$ -アンドロステン-7, 17-ジオン (53a) 1.10ミリモルを置いて、第十一の混合物を作った。第十一の混合物を0℃に冷却しそして連続攪

拌下に保った。第十一の混合物の中に m -クロロ過安息香酸(70%) 0.296g (1.2ミリモル)を添加し、5分後に続いてジメチルスルフィッド0.40mlを添加して、第十三の混合物を生成した。第十三の混合物を冷えた Na_2HCO_3 水溶液50mlにより3回洗浄し、そして Na_2SO_4 に通して濾過した。

(段階10) 電磁攪拌機を備えた第七の250ml丸底フラスコの中に、無水酢酸1.2ml、ピリジン1.2mlおよび第十三の混合物の液相を置いて、第十四の混合物を作った。第十四の混合物を室温にて1時間の間連続攪拌しその後飽和 Na_2HCO_3 水溶液60mlを添加して、分離する有機層と無機層を有する第十五の混合物を生成した。第十五の混合物を連続攪拌しながら泡立ちが止むまでそれを維持した。有機層を分液漏斗中でひき出すことにより有機層を無機層から分離した。分離された有機層を飽和 Na_2HCO_3 水溶液により洗浄し、 Na_2SO_4 上で乾燥しそして溶媒を除去して、乾燥有機ソリッド0.713gを得た。有機ソリッドは、NMR(CDCl_3)により、3 β ,16-ジアセトキシ-16-フェニルセレン- Δ 5-アンドロステン-7,17-ジオン(55)および3 β -アセトキシ- Δ 5-アンドロステン-16-フェニルセレン-16- m -クロロベンゾエート-7,17-ジオン(54)の90:10混合物と同定された。混合物中の(55)画分のNMR分析の結果は、表5に記載した。

(段階11) 電磁攪拌機を備えた丸底フラスコの中に、四塩化炭素25mlおよび、3 β ,16-ジアセトキシ-16-フェニルセレン- Δ 5-アンドロステン-7,17-ジオン(55)および3 β -アセトキシ- Δ 5-アンドロステン-16-フェニルセレン-16- m -クロロベンゾエート-7,17-ジオン(54)の90:10混合物1.10ミリモルを置いて、第十六の混合物を作った。第十六の混合物の中に、ピリジン0.12ml、ベンゼンセレン酸10mg、およびジフェニルジセレン酸19mgを添加して、第十七の混合物を生成した。第十七の混合物を激しい攪拌下に保ちそして15% H_2O_2 水溶液3.4mlを添加して第十八の混合物を生成した。第十八の混合物を45分間連続攪拌しその後第十八の混合物を飽和 Na_2HCO_3 水溶液により2回洗浄しそして真空乾燥して、有機ソリッド0.390gを得た。有機ソリッドをクロマトグラフィー(シリカゲル50g;50%ヘキサン-酢酸エチル25ml画分により溶離される)により分離して有機画分0.236g(画分9-10)を得た。有機画分は、NMRにより、純粋な3 β ,16-ジアセトキシ- Δ 5, Δ 15-アンドロスタジエン-7,17-ジオン(57)と同定された。NMR分析の結果は、表6に記載した。

(段階12) 電磁攪拌機を備えた丸底フラスコの中に、3 β ,16-ジアセトキシ- Δ 5, Δ 15-アンドロスタジエン-7,17-ジオン(57)1.03ミリモルおよびメタノール15mlを置いて、第十九の混合物を作った。第十九の混合物の中にトリエチルアミン0.500mlを置いて、第二十の混合物を作った。第二十の混合物を N_2 雰囲気下に置いてそ

して16時間の間一定の攪拌下に保った。その後第二十の混合物を H_2O 乃至 CH_2Cl_2 により抽出した。有機層を飽和 Na_2HCO_3 水溶液により2回洗浄し、そしてその後乾燥しそして減圧下で蒸発させて、黄色の有機ソリッド0.281gを得た。有機ソリッドは、NMRにより、約65%の3 β -アセトキシ- Δ 5-アンドロステン-7,16,17-トリオン(5)を含有する有機化合物の混合物と同定された。NMR分析の結果は、表7に記載した。

実施例VIII

(ステロイド6)

合成

3 β ,16 α -ジヒドロキシ- Δ 5-アンドロステン-7,17-ジオン

(段階1) 電磁攪拌機を備えた丸底フラスコの中に、実施例VIIに記載された手順に従い合成されかつNMR(参照表9)により同定された3 β -プロピオノキシ-17-ヒドロキシ- Δ 5, Δ 16-アンドロスタジエン-7-オントリメチルシリルエーテル(62)2.80ミリモルおよびテトラヒドロフラン40mlを置いて、第一の混合物を作り、これを氷浴中で0℃に冷却した。第一の混合物の中に、 m -クロロ過安息香酸(80-90%)2.95ミリモルを置いて、第二の混合物を作った。第二の混合物を25℃に温めそして10分の間一定攪拌下に保った。

(段階2) 第二の混合物を連続して攪拌しそして1N HCl 水溶液40mlを添加して、第三の混合物を生成し、これを20分の間一定攪拌下に保った。第三の混合物をエーテルおよび水に分配しそしてエーテル相をデカントすることにより水相より分離した。エーテル相を飽和 Na_2HCO_3 水溶液により、その後飽和 NaCl 水溶液により洗浄し、そして真空乾燥して、有機ソリッドを得た。有機ソリッドをクロマトグラフィー(シリカ140g;酢酸エチル-ヘキサン[60:40乃至70:30]25ml画分により溶離される)により精製して、第一の有機化合物0.586gを与えた。第一の有機化合物はNMRにより3 β -プロピオノキシ-16 α -ヒドロキシ- Δ 5-アンドロステン-7,17-ジオン(63)と同定された。NMR分析の結果は、表10に記載した。

(段階3) 電磁攪拌機を備えた第二の丸底フラスコの中に、メタノール6ml中に溶解された、3 β -プロピオノキシ-16 α -ヒドロキシ- Δ 5-アンドロステン-7,17-ジオン(63)を置いて、第三の混合物を作った。第三の混合物に6N硫酸の水溶液1.5mlを添加して、第四の混合物を生成し、これを25℃に18時間の間維持した。その後第四の混合物を酢酸エチルおよび水に分配しそして酢酸エチル相をデカントすることにより水相より分離した。酢酸エチルを蒸発させて、有機生成物を得、これを分取クロマトグラフィー(シリカ準備プレート;60%酢酸エチル-ヘキサンにより3回溶離される)により精製して、第一の有機化合物18mgを得、その後これをメタノール中に溶解し、メタノールより結晶化して、235-2

23

39℃の融点を有する実質的に純粋な物質6.1グラムを与えた。有機化合物は、NMRにより、3β,16α-ジヒドロキシ-Δ5-アンドロステン-7,17-ジオン(6)と同定された。NMR分析の結果は、表11に記載した。

実施例IX

(ステロイド7)

Δ5-アンドロステン-3β-プロピノキシ-16β-アセトキシ-7,17-ジオンの合成

(段階1) 電磁攪拌機を備えた丸底フラスコ中に、テトラヒドロフラン11ml中の3β-プロピノキシ-16β-ヒドロキシ-Δ5-アンドロステン-7,17-ジオン1.52ミリモル、トリフェニルホスフィン3.0ミリモル、酢酸6.0ミリモルを置いた。この第一混合物をN₂下に置きそして氷浴中において0℃まで冷却した。第一混合物にジエチルアゾジカルボキシレート3.0ミリモルを滴下して第二混合物を生成した。第二混合物を25℃まで温めそしてこの温度において18時間維持した。その後それをエーテルヘキサンおよび水間において分配を行った。エーテルヘキサン相を水、飽和NaHCO₃水溶液、飽和NaCl水溶液により洗浄し、Na₂SO₄上で乾燥しそして蒸発して有機性のソリッドを与えた。該ソリッドをエチルアセテートヘキサン(20:20ないし50:50)と画分25mlにより溶離されたシリカゲル130グラム上でクロマトグラフィーにより精製しそしてジクロロメタンヘキサンより結晶化して有機化合物0.267グラムを得た。有機化合物はNMRにより16αエピマー20%を含有する3β-プロピノキシ-16β-アセトキシ-Δ5-アンドロステン-7,17-ジオンとして確認された。NMR分析の結果は表12において示される。

(段階2) Δ5-アンドロステン-3β,16β-ヒドロキシ-7,17-ジオンへの変換は実施例VIIIに記載されるようにして行われ得る。

実施例X (ステロイド8)

Δ5-アンドロステン-3β,7α,17β-トリオール-16-オンの合成

(段階1) 100mlの丸底フラスコ中に、ヘキサン50ml中の3β,16α-ジアセトキシDHEA3グラム(7.7ミリモル)(Numazawa, M. and Osawa, Y. Steroids, Vol. 32 p519 (1978)において示される方法に従って調製された。)およびNaHCO₃3.5グラムを置いて第一混合物を生成した。第一混合物を攪拌しそしてN₂雰囲気下において還流加熱した。第一混合物にジプロマンチン(1,3-ジプロモ-5,5-ジメチルヒダントイン)1.6グラムを添加して第二混合物を生成した。

(段階2) 第二混合物を攪拌し、30分間還流し、そしてその後室温にまで冷却した。還流された第二混合物をろ過してソリッドを取り除きそしてCH₂CH₂により洗浄した。得られたろ過物を、真空中において35℃以下に維持された水浴を使用してほとんど乾燥するまで濃縮した。

(段階3) 乾燥ろ過物を電磁攪拌機を備えそして氷浴中

24

に置かれた1リットルの密栓されたフラスコ中のトルエン21ml中に溶解した。溶解されたろ過物中に、氷冷アセトン80ml中の無水LiBr2.1グラムを添加して第三混合物を生成した。第三混合物を光から遮蔽しそして連続して3時間0℃において攪拌した。得られる混合物は優勢には7α-臭素を含有しており、ただちに段階4において使用された。

(段階4) 電磁攪拌機を備えた500mlのフラスコ中に、ジクロロメタン80ml、氷酢酸21ml、および銀アセテート6.7グラムを置いて第一懸濁液を生成した。第一懸濁液を連続して20分間室温において攪拌した。攪拌した第一懸濁液を一定の攪拌の下、温められた第三混合物に添加して第二懸濁液を生成した。第二懸濁液を一定して30分間室温において攪拌しその後懸濁液を焼結ガラスロートを通してろ過しそしてソリッド残渣を分離した。ろ過物を濃縮して油性残渣を得た。

(段階5) 油性残渣にH₂O300mlおよび十分なNaHCO₃を添加してpHを中性にすることにより第四混合物を得た。第四混合物をエチルアセテート150mlにより5回抽出し、結合した油性の層を、ブラインにより洗浄し、MgSO₄上において乾燥しそして濃縮して乾燥した。

(段階6) 粗製有機相をクロマトグラフィー(シリカゲルは1:3、1:2および1:1のエチルアセテート: ペットエーテルにより溶離されている。)により精製し第一有機画分700ミリグラム(20%)および第二有機画分1.5グラム(48%)を得た。ジエチルエーテルからの結晶化の後に、第一有機画分(融点170ないし172℃)および第二有機画分(融点155ないし158℃)はNMRによりΔ5-アンドロステン-3β,7α,16α-トリアセトキシ-17-オンおよび相当するΔ5-アンドロステン-3β,16α-ジアセトキシ-7α-オール-17-オン(83)として確認された。これらの2つの化合物のNMR分析の結果は、表13および14において示される。

(段階7) 電磁攪拌機を備えたフラスコ中に、メタノール25ml中のΔ5-アンドロステン-3β,16α-ジアセトキシ-7α-ヒドロキシ-17-オン(83)400ミリグラム(1ミリモル)およびK₂CO₃342ミリグラムを室温において添加して第五混合物を生成した。第五混合物を2時間攪拌した。アルカリ溶液は17-ケトをエノール化してより安定な17-ヒドロキシ-16-オン化合物を生成した。Δ5-アンドロステン-3β,7α,17-トリヒドロキシ-16-オン(8)を、ろ過により不溶性の塩を取り除き、真空中においてメタノールを蒸発させ、シリカゲル上において有機残渣を精製しそしてメタノールエチルエーテル溶液より有機化合物を結晶化させることにより第五混合物より単離した。結晶化有機画分(180ミリグラム, 56%; 融点: >230℃)は、NMRによりΔ5-アンドロステン-3β,7α,17-トリヒドロキシ-16-オン(8)として確認された。NMR分析の結果は表15において示される。

実施例XI (ステロイド9)

$\Delta 5$ -アンドロステン- 3β 、 17β -ジオール- $7,16$ -ジオンの合成

(段階1) 電磁攪拌機を備えた丸底フラスコ中に、 $\Delta 5$ -アンドロステン- 3β -プロピオノキシ- 16α -ヒドロキシ- $7,17$ -ジオン (63) 1.05グラム (2.80ミリモル)、メタノール80mlおよび Na_2CO_3 5%水溶液40mlを速やかに攪拌しながら添加して第一混合物を生成した。第一混合物を42時間攪拌しその後メタノールを蒸発しそして水100mlおよび酢酸2mlの組み合わせを添加して第二混

10

表 1

NMR 結果

3β -アセトキシ- 17α -ヒドロキシ- $\Delta 5$ 、 $\Delta 16$ -アンドロスタジエン

7α -オン-トリメチルシリルエーテル (52a)

条件	ピーク	有意性 (Significance)
(d) CDCl_3 , 270 MHz	0.21	s, O-SiMe ₃
	0.87	s, 18-CH ₃
	1.25	s, 19-CH ₃
	2.07	s, CH ₃ COO
	2.75	ddd, J=14, 6, 3, Hz 15 α -H
	4.54	dd, J=3, 1.5 Hz 16-H
	4.73	tt, J=11, 5 Hz 3 α -H
	5.76	d, J=2 Hz 6-H

合物を生成した。ソリッド材料を第二混合物よりろ過し、メタノール中において溶解しそしてその後結晶化して有機化合物0.324グラムを得た。

少量の有機化合物を、再びメタノールより再結晶させて215ないし218°Cの融点を有する精製された試料を生産した。第一有機化合物はNMRにより $\Delta 5$ -アンドロステン- 3β 、 17β -ジオール- $7,16$ -ジオンとして認識された。

NMR分析の結果は表16において示される。

表 2

N M R 結果

3 β - (トリメチルシリル) アセトキシ-17-ヒドロキシ- Δ 5, Δ 16 - アンドロスタジエン-7-オン トリメチルシリルエーテル (52b)

条件	ピーク	有意性 (Significance)
(δ) CDCl ₃ 270 MHz	0.13	s, C-SiMe ₃
	0.21	s, O-SiMe ₃
	0.87	s, 18-CH ₃
	1.25	s, 19-CH ₃
	1.90	s, CH ₂ -Si
	2.75	ddd, J=14, 6, 3, Hz 15 α -H
	4.54	dd, J=3, 1.5 Hz 16-H
	4.73	tt, J=11, 5 Hz 3 α -H
	5.76	d, J=2 Hz 6-H

表 3

NMR 結果

3 β -アセトキシ-16 α -フェニルセレノー Δ 5-アンドロステン-7, 17-ジオン (53a)

条件	ピーク	有意性 (Significance)
(δ) CDCl ₃ 270 MHz	0.92	s, 18-CH ₃
	1.21	s, 19-CH ₃
	2.07	s, CH ₃ COO
	3.00	ddd, J=14, 5, 0.5 Hz 15 α -H
	4.10	d, J=7.5 Hz J _{SeH} =5 Hz 16 β -H
	4.73	tt, J=11, 5 Hz 3 α -H
	5.74	d, J=1.5 Hz 6-H
	7.31	m, SePh
	7.68	m, SePh

表 4

NMR 結果

3β-(トリメチルシリル) アセトキシ-16α-フェニルセレン-

Δ5-アンドロステン-7, 17-ジオン (53b)

条件	ピーク	有意性 (Significance)
(δ) CDCl ₃ 200 MHz	0.13	s, C-SiMe ₃
	0.91	s, 18-CH ₃
	1.21	s, 19-CH ₃
	1.91	s, CH ₂ Si
	3.00	ddd, J=14 5.5, 0.5 Hz 15α-H
	4.10	d, J=7.5 Hz J _{SeH} =5 Hz 16β-H
	4.73	tt, J=10.5 Hz 3α-H
	5.74	d, J=1.5 Hz 6-H
	7.32	m, SePh
	7.68	m, SePh

表 5

NMR 結果

3 β , 16-ジアセトキシ- Δ 5-アンドロステン-

16-フェニルセレノ-7, 17-ジオン (55)

条件	ピーク	有意性 (Significance)
(δ) CDCl ₃ , 200 MHz	1.25	s, 18-CH ₃
	1.35	s, 19-CH ₃
	2.05	s, 3-CH ₃ COO
	2.09	s, 16-CH ₃ COO
	3.20	dd, J=14.5, 6 Hz 15 α -H
	4.73	tt, J=11, 5.5 Hz 3 α -H
	5.74	d, J=1.5 Hz 6-H
	7.35	m, SePh
	7.68	m, SePh

表 6

NMR 結果

3 β , 16-ジアセトキシ- Δ 5, Δ 15-アンドロスタジエン-

7, 17-ジオン (57)

条件	ピーク	有意性 (Significance)
(δ) CDCl ₃ , 200 MHz	1.24	s, 18-CH ₃
	1.30	s, 19-CH ₃
	2.07	s, 3-CH ₃ COO
	2.25	s, 16-CH ₃ COO
	4.75	tt, J=11, 5 Hz 3 α -H
	5.83	d, J=1.5 Hz 6-H
	7.82	broad s, 15-H

表 7

NMR 結果

3β-アセトキシ-Δ⁵-アンドロステン-7, 16, 17-トリオン (5)

条件	ピーク	有意性 (Significance)
(δ) CDCl ₃ , 270 MHz	1.07	s, 18-CH ₃
	1.30	s, 19-CH ₃
	2.05	s, 3-CH ₃ COO
	2.44	dd, J=18.5, 8 Hz 15β-H
	2.61	m, 4-H
	3.43	dd, J=18.5, 6.5 Hz 15α-H
	4.75	tt, J=11, 5 Hz 3α-H
	5.80	d, J=1.5 Hz 6-H

表 8

NMR 結果

3 β -プロピノキシ- Δ^5 -アンドロステン-7, 17-ジオン (61)

条件	ピーク	有意性 (Significance)
(d) CDCl ₃ 270 MHz	0.91	s, 18-CH ₃
	1.16	t, J=7.5 Hz <u>CH₃</u> CH ₂ COO
	1.25	s, 19-CH ₃
	2.15	dt, J=19, 8.5 Hz 16 α -H
	2.33	q, J=7.5 Hz CH ₃ <u>CH₂</u> COO
	2.83	dddd, J=15.5, 8.5, 4, 1 Hz 15 α -H
	4.75	tt, J=11, 5 Hz 3 α -H
	5.77	d, J=2 Hz 6-H

NMR 結果

3β-プロピノキシ-17-ヒドロキシ-Δ⁵, Δ¹⁶-
 アンドロスタジエン-7-オン トリメチルシリルエーテル (62)

条件	ピーク	有意性 (Significance)
(δ) CDCl ₃ , 270 MHz	0.18	s, Si-Me ₃
	0.85	s, 18-CH ₃
	1.13	t, J=7.5 Hz <u>CH₃CH₂COO</u>
	1.21	s, 19-CH ₃
	2.14	ddd, J=14.8, 10.7, 1.5 Hz 15β-H
	2.31	q, J=7.5 Hz <u>CH₃CH₂COO</u>
	2.71	ddd, J=14.8, 6.4, 2.1 Hz 15α-H
	4.52	dd, J=3.1, 1.5 Hz 16-H
	4.72	tdd, J=11.4, 5.3, 4.4 Hz 3α-H
	5.71	d, J=1.6 Hz 6-H

表 1 0

NMR 結果

3 β -プロピノキシ-16 α -ヒドロキシ- Δ^5
 -アンドロステン-7, 17-ジオン (63)

条件	ピーク	有意性 (Significance)
(δ) CDCl ₃ 270 MHz	1.00	s, 18-CH ₃
	1.15	t, J=7.5 Hz <u>CH₃CH₂COO</u>
	1.23	s, 19-CH ₃
	2.33	q, J=7.5 Hz <u>CH₃CH₂COO</u>
	2.75	ddd, J=13.5, 6.5, 1.5 Hz 15 α -H
	4.42	d, J=8 Hz 16 β -H
	4.76	tt, J=10.5, 4.5 Hz 3 α -H
	5.77	d, J=1.5 Hz 6-H

表 1 1

NMR 結果

3 β , 16 α - ジヒドロキシー Δ 5 - アンドロステン - 7, 17 - ジオン (6)

条件	ピーク	有意性 (Significance)
(δ) CDCl ₃ , 270 MHz	1.00	s, 18-CH ₃
	1.23	s, 19-CH ₃
	2.26	ddd, J=14.5, 10.5, 8.6 Hz 15 β -H
	2.55	ddd, J=14.1, 5.0, 1.3 Hz 4 α -H
	2.76	ddd, J=14.6, 6.9 1.4 Hz 15 α -H
	3.69	broad t, J=11 Hz 3 α -H
	4.41	d, J=8.5 Hz 16 β -H
	5.75	d, J=1.7 Hz 6-H

表 1 2

N M R 結果

3 β - プロピノキシ - 16 β - アセトキシ - Δ 5

- アンドロステン - 7, 17 - ジオン (7)

条件	ピーク	有意性 (Significance)
(δ) CDCl ₃ 270 MHz	1.00	s, 18-CH ₃
	1.15	t, J=7.5 Hz <u>CH₃</u> CH ₂ COO
	1.25	s, 19-CH ₃
	2.12	s, <u>CH₃</u> COO
	2.33	q, J=7.5 Hz CH ₃ <u>CH₂</u> COO
	3.35	ddd, J=11, 8.5 4 Hz 15 α -H
	4.74	tt, J=11, 4 Hz 3 α -H
	5.77	d, J=1.5 Hz 6-H

表 1 3

N M R 結 果

$\Delta 5$ -アンドロステン-3 β , 16 β -ジアセトキシ-

7 α -ヒドロキシ-17-オン (83)

条件	ピーク	有意性 (Significance)
(δ) CDCl ₃ , 300 MHz	0.98	s, CH ₃
	1.02	s, CH ₃
	2.02	s, 2xCO ₂ CH ₃
	2.10	s, CO ₂ CH ₃
	4.70	m, 1H, 3-H
	5.02	dd, 1H, J=2 Hz 7-H
	5.40	d, 1H, J=4 Hz 16-H
	5.61	d, 1H, J=2 Hz 6-H

表 1 4

N M R 結 果

$\Delta 5$ -アンドロステン-3 β , 16 α -ジアセトキシ-

-7 α -オール-17-オン

条件	ピーク	有意性 (Significance)
(δ) CDCl ₃ , 300 MHz	0.97	s, CH ₃
	1.02	s, CH ₃
	2.04	s, CO ₂ CH ₃
	2.15	s, CO ₂ CH ₃
	3.92	m, 1H, 7-H
	4.63	m, 1H, 3-H
	5.44	d, 1-H, J=5 Hz 16-H
	5.64	d, 1-H, J=4 Hz 6-H

表 1 5

NMR 結果

 $\Delta 5$ -アンドロステン- 3β , 7α , 17 -トリヒドロキシ- 16 -オン (8)

条件	ピーク	有意性 (Significance)
(δ) DMSO 300 MHz	0.61	s, CH ₃
	0.92	s, CH ₃
	3.32	m, 3-H
	3.60	broad s 1H, 7-H
	3.64	s, 1H, 16-H
	4.26	d, 1H, J=2 Hz OH, D ₂ O exch.
	4.68	broad s, 1H OH, D ₂ O exch.
	5.30	broad s, 1H OH, D ₂ O exch.
	5.42	d, 1H, J=2 Hz 6-H

表 1 6

NMR 結果

 3β , 17β -ジヒドロキシ- $\Delta 5$ -アンドロステン- 7 , 16 -ジオン (9)

条件	ピーク	有意性 (Significance)
(δ) CDCl ₃ 270 MHz	0.75	s, 18-CH ₃
	1.26	s, 19-CH ₃
	3.15	ddd, J=19, 7, 1.5 Hz 15 α -H
	3.72	tt, J=10, 4.5 Hz 3 α -H
	3.78	broad s 17 α -H
	5.77	d, J=1.5 Hz 6-H

フロントページの続き

(72) 発明者 ライヒ, イーヴァ, エル.
 アメリカ合衆国, ウィスコンシン州
53711 マディソン, エドワード スト
 リート 514

(72) 発明者 ヨング, ウェイ
 アメリカ合衆国, ニュージャージー州
07882 ワシントン ボロ, レネイブ
 トレイル 3

(58) 調査した分野 (Int. Cl. ⁷, DB名)
C07J 1/00
CA (STN)

**This Page is Inserted by IFW Indexing and Scanning
Operations and is not part of the Official Record**

BEST AVAILABLE IMAGES

Defective images within this document are accurate representations of the original documents submitted by the applicant.

Defects in the images include but are not limited to the items checked:

- ☐ **BLACK BORDERS**
- ☐ **IMAGE CUT OFF AT TOP, BOTTOM OR SIDES**
- ☐ **FADED TEXT OR DRAWING**
- ☐ **BLURRED OR ILLEGIBLE TEXT OR DRAWING**
- ☐ **SKEWED/SLANTED IMAGES**
- ☐ **COLOR OR BLACK AND WHITE PHOTOGRAPHS**
- ☐ **GRAY SCALE DOCUMENTS**
- ☐ **LINES OR MARKS ON ORIGINAL DOCUMENT**
- ☒ **REFERENCE(S) OR EXHIBIT(S) SUBMITTED ARE POOR QUALITY**
- ☐ **OTHER:** _____

IMAGES ARE BEST AVAILABLE COPY.

As rescanning these documents will not correct the image problems checked, please do not report these problems to the IFW Image Problem Mailbox.

THIS PAGE BLANK (USPTO)